

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

D13

(11)Publication number : 56-147757  
(43)Date of publication of application : 16.11.1981

(51)Int. CL

C07C127/15  
// A61K 31/325

(21)Application number : 55-051386  
(22)Date of filing : 18.04.1980

(71)Applicant : AJINOMOTO CO INC  
(72)Inventor : TOYOSHIMA SHIGERU  
RYONO HIROKAZU  
SUYAMA TADASHI  
FUKUHARA KENICHI

## (54) AMINO ACID DERIVATIVE

### (57)Abstract:

**NEW MATERIAL:** An amino acid derivative of formula I (R is 1W5C alkyl; n is an integer 1W5).

**EXAMPLE:** N $\alpha$ -n-Butoxycarbonylaminoethyl-L-citrulline.

**USE:** Useful as a carcinostatic agent having a carcinostatic activity with low toxicity (LD50 value  $\geq 1.5$ g/kg in a mouse orally).

**PROCESS:** An amino acid of formula II is reacted with a copper salt, e.g. copper sulfate, and an isocyanate to give a reaction product, which is treated with a cation exchange resin to afford a compound of formula III. The resultant compound of formula III is then reacted with HCHO and a carbamic ester to give a compound of formula IV, which is then heated in an aqueous solution containing a lower alcohol e.g. methanol, to afford the compound of formula I. Preferably, the carbamic ester in which the alcohol part is 1W5C alcohol is used as the carbamic ester, and 30W40% formalin is used as the HCHO.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑬ 日本国特許庁 (JP)  
⑭ 公開特許公報 (A)

⑮ 特許出願公開

昭56—147757

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 127/15  
A 61 K 31/325

識別記号  
ADU

庁内整理番号  
6556—4H  
6408—4C

⑰ 公開 昭和56年(1981)11月16日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

## ⑱ アミノ酸誘導体

⑲ 特 願 昭55—51986  
⑳ 出 願 昭55(1980)4月18日  
㉑ 発 明 者 豊島滋  
東京都目黒区中目黒1の4の18  
㉒ 発 明 者 滝野宏和  
横浜市戸塚区秋葉町242—9  
㉓ 発 明 者 須山正

㉔ 発 明 者 福原健一  
横浜市戸塚区上郷町1230番地23  
1  
㉕ 出 願 人 味の素株式会社  
東京都中央区京橋1丁目5番8  
号

川崎市川崎区田町2丁目5番4号

## 明 細 書

1. 発明の名称 アミノ酸誘導体

2. 発明の要約

1. 一般式



(式中、nは炭素数1—5のアムキル基を、  
nは1—5の整数を表わす。)

で示されるアミノ酸誘導体。

2. 発明の詳細な説明  
a. 発明の形態に存する特許請求の範囲は、項記  
載のアミノ酸誘導体。

3. 発明の効果を説明

本発明は、抗癌活性を有する新規アミノ酸誘  
導体に関する。

本発明者は、一般式



(式中、nは炭素数1—5のアムキル基を、  
nは1—5の整数を表わす。)

で示される新規アミノ酸誘導体の合成に成功し、  
この誘導体は抗癌活性を有し、抗癌剤等の区

域に使用できることを見出し、本発明を完成する  
に至った。

本発明の化合物はナトリウム、カリウム、カル  
シウム等の金属塩や塩酸塩等の塩の形態にあるつ  
てもよい。

構造アミノ酸は、口体いずれであるつてもよ  
い。

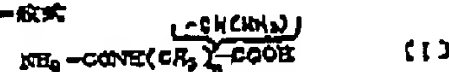
本発明の化合物は、例えば以下のようにして製  
造することができる。

一般式



で示されるアミノ酸と、硫酸等の強酸とを以てイ  
ソシアニル酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩  
とを反応せしめ、得られたものを陽イオン交換樹  
脂で処理し、

一般式



で示される化合物(1)を製造する。

化合物(1)と、ホルムアルデヒドおよびカルベ  
ン酸のエステルとを反応せしめ一般式

— 2 —

## 元素分析:

実測値 C 51.07%, H 5.34%, N 15.39%

$C_{10}H_{10}N_2O_7$  としての計算値

48.06%, 5.03%, 15.54%

前記の如くして製造した  $N^{\alpha}$ 、 $N^{\beta}$ -ビス-  
( $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノメチル)- $N^{\epsilon}$ -  
カルバモイル-L-リジン結晶 5g (0.0136  
モル) に水 50ml および  $\alpha$ -ブタノール 2g を  
加え、水浴中 80℃ で 1.5 時間撹拌した。反応終  
了後、これに 80℃ に加熱した  $\alpha$ -ブタノール  
40ml を加え、分液漏斗を用い水層を分離し、  
除却した。生成した  $N^{\alpha}$ 、 $N^{\beta}$ -ブトキシカルボニ  
ルアミノメチル- $N^{\epsilon}$ -カルバモイル-L-リジ  
ン結晶を濾過し、水洗後、順次 30ml  $\alpha$ -ブタノール  
50ml およびアセトン 10ml で洗浄した。

このようにして得られた結晶 3.5g を、25ml  
アセトンと水 30ml と水 30ml の混合物に溶解し、  
これを 40℃ 以下で減圧濃縮した。析出した結晶  
を濾過し、水浴で順次  $\alpha$ -ブタノール 30ml およびア  
セトン 30ml で洗浄し結晶 2.4g (収率 56%)

- 11 -

## 元素分析:

実測値 C 44.22%, H 7.17%, N 18.33%

$C_{14}H_{18}N_4O_7$  としての計算値

C 44.55%, H 7.21%, N 18.36%

$N^{\alpha}$ 、 $N^{\beta}$ -ビス-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルア  
ミノメチル)-L-セトリリン結晶 5g および  $\alpha$ -ブタノ  
ール 30ml、水 100ml を用い、実施例 1 に記載の  
 $N^{\beta}$ - $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノメチル-L-  
セトリリンの製造例に準じて反応、処理を行い、  
 $N^{\alpha}$ - $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノメチル-L-セ  
トリリン 5g (収率 40%) を得た。

融点 250℃。比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +7.25^{\circ}$  ( $C = 2.0$ , 1 規定水酸化ナトリウム)

## 元素分析:

分析値 C 43.47%, H 7.23%, N 20.15%

$C_{12}H_{16}N_4O_8$  としての計算値

C 43.47%, H 7.23%, N 20.37%

次に本発明の化合物について顕微鏡像を示す試  
験例を示す。

- 12 -

特開 56-147757(4)

を得た。融点 252℃。比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +8.15^{\circ}$

( $C = 2.0$ , 1 規定水酸化ナトリウム)

## 元素分析:

実測値 C 50.00%, H 5.21%, N 17.37%

$C_{11}H_{14}N_4O_8$  としての計算値

49.04%, 5.23%, 17.38%

## 実施例 2

L-セトリリン 17.6g (0.1モル)、 $\alpha$ -ブ  
タノール 24.2g (0.3モル)、エチルクレタ  
ン 24.7g (0.3モル)、30ml  $\alpha$ -ブタノール 100  
ml を用い、実施例 1 に記載の  $N^{\alpha}$ 、 $N^{\beta}$ -ビス-  
( $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノメチル)- $N^{\epsilon}$ -  
カルバモイル-L-リジンの製造例に準じて反  
応、処理を行い、 $N^{\alpha}$ 、 $N^{\beta}$ -ビス-( $\alpha$ -ブタノ  
ールカルボニルアミノメチル)-L-セトリリン結晶  
17g (収率 55%) を得た。融点 234℃。  
比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +11.3^{\circ}$  ( $C = 2.0$ , 1 規定水  
酸化ナトリウム)。

- 12 -

## 【試験方法】

CDP、-JCB マウズにサルコ-マ 1.0 細胞  
 $2.5 \times 10^5$  個/マウスを皮下に接種し、移植  
1 日後より反料を 5 日間投与した。隔を 2 週間して  
30 日経過後重量を測定した。腫瘍阻止率および  
死亡率を以下に示した。

表 1

試料	投与量 (mg/kg/日) ( $20 \times 5$ )	腫瘍阻止率 (%)	死亡率 (%)
実施例 1 で製造し た化合物のナトリ ウム塩の水溶液	800	68	1/8
実施例 2 で製造し た化合物のレンチ ン塩	8	61	2/10
実施例 3 で製造し た化合物のレンチ ン塩	8	25	2/10

特許出願人 味の素株式会社

- 14 -